

<p>97-034073/03 A96 B05 SCHD 95.05.31 SCHERING AG *WO 9638135-A1 95.05.31 95DE-1020838 (96.12.05) A61K 31/19 (A61K 31/19, 31:045, 31:075) (A61K 31/19, 31:045) (A61K 31/19, 31:075) New pharmaceutical hydrogels - contg. sorbic acid opt. with a polyvalent alcohol and/or ether, useful in treatment of acne (Ger) C97-010588 N(AU CA CN CZ FI HU IS JP KR PL RU TR US) R(AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE) Addnl. Data: HOFFMANN K, RIEDL J 96.05.30 96WO-EP02300</p>	<p>A(12-V1) B(4-C3B, 5-A1B, 10-C4E, 10-E4C, 14-N17D) 5</p> <p><u>USE</u> (I) are useful in the treatment of acne.</p> <p><u>PREFERRED COMPOSITION</u> (I) is a hydrogel comprising sorbic acid 0.15-0.5% wt., propylene glycol 10-15% wt., Carbopol 980 (RTM:polyacrylate) 0.5-2.0 % wt. and sodium hydroxide 0.2-0.5% wt..</p> <p><u>EXAMPLE</u> 0.2 g Sorbic acid, 12 g propylene glycol and 76.55 g purified H₂O were mixed, heated to 35°C and stirred to dissolve the sorbic acid. After cooling to 20 °C, the soln. was mixed with 1.0 g Carbopol (RTM) and homogenised. A soln. of 10.0 g NaOH in 10.25 g purified H₂O was added and the mixt. was further homogenised until gel formation was complete. In a 10-centre clinical trial, the compsn. was shown to be suitable for treatment of acne of average severity. (RMH) (11pp2502DwgNo.0/0) SR:2.Jnl.Ref JP6303314 US5013769</p>
<p>New pharmaceutical prepsns. (I) contg. sorbic acid opt. in combination with a polyvalent alcohol and/or ether (II) as sole active agent in the form of a hydrogel.</p> <p><u>MORE SPECIFICALLY</u> (II) are of formula (IIa) :</p> <p style="text-align: center;">H-(OCH(R)CH₂)_nOH (IIa)</p> <p>n = 1-12 and R = H, Me, or if n = 1, -CH₂OH.</p>	<p style="text-align: right;">WO 9638135-A</p>

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/19 // (A61K 31/19, 31:045, 31:075) (A61K 31/19, 31:045) (A61K 31/19, 31:075)		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/38135
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. December 1996 (05.12.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/02300		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, FI, HU, IS, JP, KR, PL, RU, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 30. Mai 1996 (30.05.96)			
(30) Prioritätsdaten: 195 20 838.2 31. Mai 1995 (31.05.95) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AG [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOFFMANN, Karin [DE/DE]; Eisenacher Strasse 103, D-10781 Berlin (DE). RIEDL, Jutta [DE/DE]; Flensburger Strasse 14, D-10577 Berlin (DE).			
(54) Title: SORBIC-ACID-CONTAINING HYDROGELS			
(54) Bezeichnung: SORBINSÄURE HALTIGE HYDROGELE			
(57) Abstract			
The description relates to pharmaceutical preparations in the form of a hydrogel which contain sorbic acid, possibly in combination with a polyvalent alcohol and/or a polyvalent ether, as the sole active agent.			
(57) Zusammenfassung			
Pharmazeutische Präparate in Form eines Hydrogels werden beschrieben, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß sie Sorbinsäure gegebenenfalls in Kombination mit einem mehrwertigen Alkohol und/oder einem mehrwertigen Ether als alleinige Wirkstoffe enthalten.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

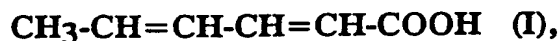
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Sorbinsäure haltige Hydrogele

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Präparate in Form eines Hydrogels, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß sie Sorbinsäure gegebenenfalls in Kombination mit einem mehrwertigen Alkohol und/oder einem mehrwertigen Ether als alleinige Wirkstoffe enthalten.

Es ist bekannt, daß pharmazeutische Präparate in Form eines Hydrogels, die zur topischen Applikation bestimmt sind, wie zum Beispiel Salben oder Cremes, Sorbinsäure (2,4-Hexadiensäure) der Formel I

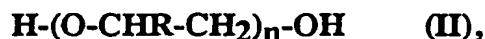


enthalten können, welche zur Konservierung der Zubereitungen dient (Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Ed. VCH Verlagsgesellschaft mbH D-69451 Weinheim (DE), 1993, Band A24, p507ff).

Ferner ist bekannt, daß diese Zubereitungsformen mehrwertige Alkohole und/oder mehrwertige Ether, wie zum Beispiel Ethylenglycol, Propylenglycol, Glycerol oder ein Polyoxyalkylen enthalten können, die dazu dienen, die Haut vor dem Austrocknen zu bewahren und geschmeidig zu erhalten (humefectant, emollient und softening agents) (Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Ed., VCH-Verlagsgesellschaft mbH, D-69451 Weinheim (DE), 1993, Band A10, p 101ff, Band A21, p 579ff und Band A22, p 163) Im Falle wirkstoffhaltiger Zubereitungen können diese Zusätze gegebenenfalls auch als Mittel zur Penetrationsverstärkung der Wirkstoffe (enhancer) dienen.

Es wurde nun gefunden, daß pharmazeutische Präparate in Form eines Hydrogels, die Sorbinsäure vorzugsweise in Kombination mit einem mehrwertigen Alkohol und/oder einem mehrwertigen Ether als alleinige Wirkstoffe enthalten, überraschenderweise bei topischer Applikation eine stark ausgeprägt heilende Wirkung auf entzündliche Effloreszenzen bei Aknepatienten zeigen, wie in dem nachfolgenden Ausführungsbeispiel näher erläutert wird.

Für die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate eignen sich als mehrwertige Alkohole und/oder mehrwertige Ether vorzugsweise physiologisch unbedenkliche, flüssige Substanzen dieser Stoffklassen, wie sie üblicherweise in derartigen Zubereitungen verwendet werden. Solche Verbindungen sind beispielsweise solche der allgemeinen Formel II



worin

n eine Ziffer von 1 bis 12 (vorzugsweise 1 bis 8) bedeutet und

R ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder, falls n die Ziffer 1 ist auch eine Hydroxymethylgruppe darstellt.

Geeignete Alkohole oder Ether der allgemeinen Formel I sind beispielsweise das Ethylenglycol, das Propylenglycol, das Glycerol, das Diethylenglycol, das Triethylenglycol, das Dipropylenglycol oder das Tripropylenglycol. Dies sind Substanzen, die in zur topischen Applikation bestimmten pharmazeutischen Präparaten auch als enhancer für die in den Präparaten verwendeten Wirkstoffe Verwendung finden (siehe beispielsweise die EP-A 0 165 696, die WO 88/01496 und die DE-A 2 515 594).

Andererseits können die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate als mehrwertige Alkohole oder mehrwertige Ether beispielsweise auch cyclische Polyole oder Polyether wie etwa das Dimethylisoborbid oder Glycolether wie den Diglycoldimethylether enthalten. Bei den bislang durchgeführten Untersuchungen hat sich das Propylenglycol als besonders geeignet erwiesen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate in Form eines Hydrogels können beispielsweise 0,05 bis 2,5 Gew. % und vorzugsweise 0,1 bis 1,0 Gew. % Sorbinsäure sowie 0 bis 30 Gew. % und vorzugsweise 5 bis 20 Gew. % eines mehrwertigen Alkohols und/oder eines mehrwertigen Ethers enthalten.

Zur Bildung der Hydrogele können die üblichen Verdickungsmittel verwendet werden (Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Ed., Vol. A24, Seite 220 ff.). Geeignete Verdickungsmittel sind beispielsweise gelbildende Polysaccharide und Proteine wie Gelatine, Agar-Agar, Pectine, und Dextrine oder insbesondere Polyacrylate, wie solche des Carbopol®-Typs (Goodrich Chem., Cleveland, U.S.A.).

Ein geeignetes Präparat in Form eines Hydrogels kann erfindungsgemäß beispielsweise folgende Zusammensetzung haben:

Sorbinsäure	0,15	-	0,50%
Propylenglycol	10,0	-	15,0%
Carbopol® 980	0,5	-	2,0%
Natriumhydroxid	0,2	-	0,5%
gereinigtes Wasser			ad 100%

(Angaben in Gewichtsprozent).

Das nachfolgende Ausführungsbeispiel dient zur näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel

0,2 g Sorbinsäure, 12,0 g Propylenglycol und 76,55 g gereinigtes Wasser werden gemischt, auf 35°C erwärmt und die Sorbinsäure unter Rühren gelöst. Danach kühlt man die Lösung auf 20°C ab, versetzt mit 1,0 g Carbopol® und homogenisiert. Dann setzt man dem Gemisch eine Lösung von 10,0 g Natriumhydroxid in 10,25 g gereinigtem Wasser zu und homogenisiert die Mischung bis zur vollständigen Ausbildung des Gelgerüsts.

Das abschließende Arzturteil aus 10 Prüfungszentren bescheinigt der getesteten Hydrogelgrundlage mit Sorbinsäure im Durchschnitt eine gute bis sehr gute Eignung für die Behandlung der mittelschweren Akne.

Damit zeigt die entwickelte Hydrogelgrundlage mit Sorbinsäure auch eine starke antimikrobielle Wirksamkeit und einen deutlichen Einfluß auf das Entzündungsgeschehen bei der Akne, der weit über den zu erwartenden Vehikeleffekt einer konservierten Hydrogelgrundlage hinausgeht.

Patentansprüche

- 1.) Pharmazeutische Präparate in Form eines Hydrogels, dadurch gekennzeichnet, daß sie

Sorbinsäure gegebenenfalls in Kombination mit einem mehrwertigen Alkohol und/oder einem mehrwertigen Ether als alleinige Wirkstoffe enthalten.

- 2.) Pharmazeutische Präparate in Form eines Hydrogels gemäß Patentanspruch 1 enthaltend

Sorbinsäure	0,15	-	0,50	Gew. %
Propylenglycol	10,0	-	15,0	Gew. %
Carbopol [®] 980	0,5	-	2,0	Gew. %
Natriumhydroxid	0,2	-	0,5	Gew. %

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. Application No

PCT/EP 96/02300

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/19 //(A61K31/19,A61K31:045,A61K31:075),(A61K31/19,A61K31:045),(A61K31/19,A61K31:075)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 12, no. 242 (C-510), 8 July 1988 & JP,A,63 033314 (SANSHO SEIYAKU KK), 13 February 1988, see abstract ---	1,2
A	US,A,5 013 769 (MURRAY DOUGLAS G ET AL) 7 May 1991 see the whole document ---	1,2
A	JAMES E. F. REYNOLDS: "MARTINDALE: The Extra Pharmacopoeia, 13th Ed." 1993, THE PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON XP002011629 Page 1138-1139: Sorbates -----	1,2

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 August 1996

Date of mailing of the international search report

13. 09. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herrera, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/EP 96/02300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-5013769	07-05-91	WO-A- 9105574	02-05-91
		AU-B- 649604	02-06-94
		DE-D- 68920157	02-02-95
		EP-A- 0494855	22-07-92
		US-A- 4920158	24-04-90

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 96/02300

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/19 //(A61K31/19,A61K31:045,A61K31:075),(A61K31/19,A61K31:045),(A61K31/19,A61K31:075)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 12, no. 242 (C-510), 8. Juli 1988 & JP,A,63 033314 (SANSHO SEIYAKU KK), 13. Februar 1988, siehe Zusammenfassung ---	1,2
A	US,A,5 013 769 (MURRAY DOUGLAS G ET AL) 7. Mai 1991 siehe das ganze Dokument ---	1,2
A	JAMES E. F. REYNOLDS: "MARTINDALE: The Extra Pharmacopoeia, 13th Ed." 1993, THE PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON XP002011629 Page 1138-1139: Sorbates -----	1,2

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. August 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

13. 09. 96

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herrera, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 96/02300

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-5013769	07-05-91	WO-A- 9105574	02-05-91
		AU-B- 649604	02-06-94
		DE-D- 68920157	02-02-95
		EP-A- 0494855	22-07-92
		US-A- 4920158	24-04-90
